

特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第12条、法施行規則第56条）

〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 15 NOV 2005

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 B20-01PCT	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP2004/009861	国際出願日 (日.月.年) 02.07.2004	優先日 (日.月.年) 03.07.2003	
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ A61K45/00, 31/7056, A61P35/00			
出願人 (氏名又は名称) 独立行政法人科学技術振興機構			

<p>1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。</p> <p>2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>7</u> ページからなる。</p> <p>3. この報告には次の附属物件も添付されている。</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> 附属書類は全部で <u>4</u> ページである。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙（PCT規則70.16及び実施細則第607号参照）</p> <p><input type="checkbox"/> 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとの国際予備審査機関が認定した差替え用紙</p> <p>b. <input checked="" type="checkbox"/> 電子媒体は全部で <u>フレキシブルディスク 1枚</u> (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、電子形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第802号参照)</p> <p>4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第I欄 国際予備審査報告の基礎</p> <p><input type="checkbox"/> 第II欄 優先権</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成</p> <p><input type="checkbox"/> 第IV欄 発明の単一性の欠如</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明</p> <p><input type="checkbox"/> 第VI欄 ある種の引用文献</p> <p><input type="checkbox"/> 第VII欄 国際出願の不備</p> <p><input type="checkbox"/> 第VIII欄 国際出願に対する意見</p>	
---	--

国際予備審査の請求書を受理した日 08.04.2005	国際予備審査報告を作成した日 21.10.2005		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安川 聡	4C	3039
電話番号 03-3581-1101 内線 3452			

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2005年4月)

第I欄 報告の基礎

1. 言語に関し、この予備審査報告は以下のものを基礎とした。

- ☒ 出願時の言語による国際出願
- ☐ 出願時の言語から次の目的のための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文
- ☐ 国際調査 (PCT規則12.3(a)及び23.1(b))
- ☐ 国際公開 (PCT規則12.4(a))
- ☐ 国際予備審査 (PCT規則55.2(a)又は55.3(a))

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

- ☐ 出願時の国際出願書類
- ☒ 明細書
- 第 _____ 1-3, 6-8, 10-23 ページ、出願時に提出されたもの
- 第 _____ 4, 5, 9 ページ*、17.05.2005 付けで国際予備審査機関が受理したもの
- 第 _____ ページ*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
- ☒ 請求の範囲
- 第 _____ 項、出願時に提出されたもの
- 第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
- 第 _____ 2, 3, 5, 6 項*、17.05.2005 付けで国際予備審査機関が受理したもの
- 第 _____ 項*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
- ☒ 図面
- 第 _____ 1-9 ページ/図、出願時に提出されたもの
- 第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
- 第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
- ☒ 配列表又は関連するテーブル
- 配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☒ 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
- ☒ 請求の範囲 第 _____ 1, 4 項
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図
- ☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
- ☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図
- ☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
- ☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 5, 6

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 5, 6 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 5, 6 は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT第34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iv)の規定により、国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☒ 請求の範囲 5, 6 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ 入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。

出願人は所定の期間内に、

- ☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。
- ☐ PCT規則13の3.1(a)又は(b)及び13の3.2に基づく命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

☐ 入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法でテーブルを入手することができなかった。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	2, 3	有
	請求の範囲		無
進歩性 (I S)	請求の範囲		有
	請求の範囲	2, 3	無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲	2, 3	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

- 文献1 : BACHELEZ, H et al, The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis, Archives of Dermatology, 2001, Vol.137, No.1, p.69-73
- 文献2 : 松島綱治, 感染症の発症機序と予防に関する研究, 長崎大学熱帯医学研究所共同研究報告集, 2002, Vol.2001, p.62-64
- 文献3 : 西脇徹 他, 抗原繫留によらないマウス肺肉芽腫症モデルの解析, びまん性肺疾患研究班 平成14年度研究報告書, 2003年3月, p.186-192
- 文献4 : CONE, L. A. et al, Cerebral epidural abscess and review of central nervous system infections caused by Propionibacterium acnes, Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter, 2000, Vol.18, No.12, p.94-95
- 文献5 : BRAUNER, E. et al, Comparative efficacy of trospectomycin (U-63366 F), clindamycin, and imipenem against Bacteroides fragilis in the infected granuloma pouch model, Current Therapeutic Research, 1989, Vol.45, No3, p.414-20
- 文献6 : BRAUNER, E. et al, Comparative study of clindamycin, imipenem, oxacillin and vancomycin in the infected granuloma pouch model, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1989, Vol.23, No.6, p.891-8

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 紙形式
☒ 電子形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれていたもの
☒ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
☐ 出願後に、調査又は審査のために、この国際機関に提出されたもの
☐ _____ 付で、この国際予備審査機関が補正*として受理したもの

2. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、国際予備審査報告書の基礎となる配列表又は配列表に関連するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

国際調査報告において引用された上記文献 1 には、テトラサイクリン系抗生物質であるミノサイクリンやドキシサイクリンが、サルコイドーシスの治療に有用であることが記載されている (Abstract 参照)。また、ミノサイクリン等のサルコイドーシスに対する有用性が、テトラサイクリンの、*Propionibacterium acnes* 等の細菌に対する抗感染作用に由来している可能性が示唆されている (第 72 頁右欄 13 行—第 73 頁左欄第 3 行参照)。

同文献 2 には、*Propionibacterium acnes* がサルコイドーシスの原因菌とされていること、及び、肉芽形成の原因となることが記載されている。

同文献 3 には、*Propionibacterium acnes* が肉芽腫を誘導しやすくサルコイドーシスの原因抗原の候補と考えられていること、及び、*Propionibacterium acnes* の反復免疫により、肺肉芽腫が誘導されることが記載されている。

先の見解書において引用された上記文献 4 には、*Propionibacterium acnes* が原因となる硬膜外膿瘍において、メロペネムで処置することによって、症状が回復したことが記載されており (第 94 頁右欄第 9-18 行参照)、*Propionibacterium acnes* が、ペニシリン系、セファロスポリン系、マクロライド系、メロペネム、クリンダマイシン等の抗生物質に対して感受性を有することも示されている (第 95 頁中欄第 3-8 行)。

同文献 5 には、*Bacteroides fragilis* の感染に由来する肉芽囊の処置に、トロスペクトマイシン等の抗生物質を用いることが記載されている (Abstract 参照)。

同文献 6 には、*Staphylococcus aureus*、*Bacteroides fragilis* の感染に由来する肉芽囊の処置に、クリンダマイシン等の抗生物質を用いることが記載されている (Abstract 参照)。

○請求の範囲 2, 3

<新規性について>

本願上記請求の範囲に係る発明は、上記文献 1 - 6 には記載されておらず、新規性を有する。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

<進歩性について>

・文献 1－6

上記文献 1 に記載の発明と、本願上記請求の範囲に係る発明とを対比すると、上記文献 1 に記載の発明においては、テトラサイクリン系抗生物質が用いられるのに対し、本願上記請求の範囲に係る発明では、ペニシリン系等、その他の抗生物質が用いられる点で相違する。

しかしながら、上記文献 4－6 の記載からも示されるように、原因菌が予測される疾患において、該疾患を処置するために、該原因菌が感受性を有する抗生物質を用いることは、通常行われることと認められる。本件に関しては、上記文献 2，3 から示されるように、*P. acnes* をサルコイドーシスの原因菌と考え得る根拠は、出願時に既に知られており、そして文献 1 において、実際に、*P. acnes* が感受性を有する抗生物質であるテトラサイクリン系抗生物質が、サルコイドーシスに対して有効であることが示され、かつ、その有効性が、*P. acnes* に対する抗感染作用に由来している可能性がある旨が記載されている。これらの記載より、サルコイドーシスの原因として考えられていた多くの説の中から、特に *P. acnes* を原因菌とする説に着目して、上記文献 1 に記載の発明において、テトラサイクリン系以外の、*P. acnes* に対する抗生物質を用いることは、当業者が容易になし得た事項と認められる。

そしてそれによって、文献 1－6 から予測し難い格別な効果が奏されるとも認められない。

したがって、請求の範囲 2，3 に係る発明は、上記文献 1－6 に対して進歩性を有さない。

なお、出願人は 08.09.2005 付け答弁書において、本願発明は従来の治療薬が有していなかった有利な効果を有する旨主張しているが、出願人主張の効果は、有効成分として抗生物質を用いたことによってもたらされる効果であり、上記文献 1 において既に奏されていた効果と認められ、文献 1 のテトラサイクリン系抗生物質を、他の抗生物質に代えたことによって新たに奏される効果であるとは認められない。

投与菌量依存的に肉芽腫形成が増幅しBAL細胞数も増加した。

(7) 上記(6)と同様の目的で、*P. acnes* に対する抗菌操作が肺肉芽腫形成にあたえる影響をみた。*P. acnes* に対して抗菌作用の分かっている塩酸ミノサイクリン・クリンダマイシンの投与群ではPBS投与群に
5 比し、BAL総細胞・CD4陽性細胞数が減少しており、肉芽腫形成も抑制されていた。

発明の開示

すなわち本発明は、(1) ペニシリン系抗生物質、ペネム系抗生物質、
10 セファロスポリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質から選ばれる1種又は2種以上の抗生物質を有効成分とすることを特徴とするサルコイドーシスの治療薬や、(2) 抗生物質が、クリンダマイシン、アンピシリン、メロペネム又はクラリスロマイシンであることを特徴とする(1)記載のサルコイドーシスの治療薬に関する。

15 また本発明は、(3) ペニシリン系抗生物質、ペネム系抗生物質、セファロスポリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質から選ばれる1種又は2種以上の抗生物質をサルコイドーシス患者に投与することを特徴とするサルコイドーシスの治療方法や、(4) 抗生物質が、クリンダマイシン、アンピシリン、メロペネム又はクラリスロマイシンであることを特徴とする(3)記載のサルコイドーシスの
20 治療方法に関する。

図面の簡単な説明

第1図は、健常マウス肺の肺胞における*P. acnes* の存在を示す実験の
25 結果を示す写真である。

a, b 正常マウス肺の肺胞における*P. acnes* の免疫染色(茶色)。拡大

率を大きくした *P. acnes* 含有細胞。スケールバー；5 μ m (a)、20 μ m (b)。

c ~ e *P. acnes* (茶色) 及び F 4 / 8 0 (青) の二重染色 (c)、*P. acnes* (茶色) 及び CD 1 1 c (青) の二重染色 (d)、*P. acnes* (茶色) 及び
5 DEC 2 0 5 (青) の二重染色 (e)。F 4 / 8 0 提示細胞のみが *P. acnes* を貪食する。スケールバー、20 μ m。

f 健常マウスの下気道肺における *P. acnes* の検出。*P. acnes* 生菌から抽出した全 RNA を陽性コントロールとして使用し、正常な末梢血単核細胞を陰性コントロールとして使用した。示されているデータは3回以上の独立した実験の代表例からとったものである。n = 5。マウスに # 1 - 5 の番号をふった。

第2図は、正常末梢 L N s 内の *P. acnes* に対する免疫応答の結果を示す写真である。

a 正常末梢 L N s の *P. acnes* の 1 6 s リボゾーマル RNA の検出。
15 *P. acnes* 生菌から抽出した全 RNA を陽性コントロールとして使用した。

P C G)、アンピシリン (Ampicillin、A B P C)、バカンピシリン
(Bacampicillin、B A P C)、シクラシリン (Ciclacillin、A C P C)、
ピペラシリン (Piperacillin、P I P C) 等のペニシリン系抗生物質や、
セフジトレンピボキシル (Cefditoren Pivoxil、C D T R - P I)、セフ
5 エタメトピボキシル (Cefetamet pivoxil hydrochloride、C E M T - P
I)、セフジニル (Cefdinir、C F D N)、セフィキシム (Cefixime、C
F I X)、セフカペンピボキシル (cefcapene pivoxil、C F P N - P I)、
セフポドキシムプロキセチル (cefpodoxime proxetil、C P D X - P R)
等のセフェム系抗生物質や、ファロペネムナトリウム (Faropenem、F
10 R P M)、イミペネム・シラスタチン (Imipenem/Cilastatin、I P M /
C S)、メロペネム (Meropenem、M E P M)、パニペネム／ベタミプロ
ン (Panipenem/Betamipron、P A P M / B P) 等のペネム系抗生物質
や、セプタジタイム (Ceftazidime、C A Z)、セファロチン (Cefalotin、
C E T)、セファゾリン (Cefazolin、C E Z)、セフォチアム (Cefotiam、
15 C T M)、セフォタキシム (Cefotaxime、C T X)、セフォペラゾン
(Cefoperazone、C P Z)、セフチゾキシム (Ceftizoxime、C Z X)、
セフメノキシム (Cefmenoxime、C M X)、セフピロム (Cefpirome、
C P R)、セフェピム (Cefepime、C F P M)、セフォゾプラン
(Cefozopran、C Z O P) 等のセファロスポリン系抗生物質や、クリン
20 ダマイシン (Clindamycin、C L D M)、リンコマイシン (Lincomycin、
L C M)、エリスロマイシン (Erythromycin、E M)、クラリスロマイシ
ン (Clarithromycin、C A M)、ロキタマイシン (Rokitamycin、R K M)
等のマクロライド・リンコマイシン系抗生物質や、ミノサイクリン
(Minocycline、M I N O)、ドキシサイクリン (Doxycycline、D O X
25 Y) 等のテトラサイクリン系抗生物質や、キノロン (quinolone)、クロ
ラムフェニコール (chloramphenicol、C P)、リファマイシン (rifamycin、

請 求 の 範 囲

1. (削除)

2. (補正後) ペニシリン系抗生物質、ペネム系抗生物質、セファロス
5 ポリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質
から選ばれる1種又は2種以上の抗生物質を有効成分とすることを特徴
とするサルコイドーシスの治療薬。

3. (補正後) 抗生物質が、クリンダマイシン、アンピシリン、メロペネ
ム又はクラリスロマイシンであることを特徴とする請求項1記載のサル
10 コイドーシスの治療薬。

4. (削除)

5. (補正後) ペニシリン系抗生物質、ペネム系抗生物質、セファロス
ポリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質
から選ばれる1種又は2種以上の抗生物質をサルコイドーシス患者に投
15 与することを特徴とするサルコイドーシスの治療方法。

6. (補正後) 抗生物質が、クリンダマイシン、アンピシリン、メロペネ
ム又はクラリスロマイシンであることを特徴とする請求項3記載のサル
コイドーシスの治療方法。

20